

ROLUL METABOLIȚILOR OXIDULUI DE AZOT ÎN AVC ISCHEMICE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Doctorandă, cercetător științific **Natalia CIOBANU**

Academician **Stanislav GROPPA**

Cercetător științific, doctorandă **Valeriana PANTEA**

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Valentin GUDUMAC**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

THE ROLE OF THE NITRIC OXIDE METABOLITES IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary: Stroke is the second cause of mortality in the Republic of Moldova and the first cause of mortality from neurological disorders. There are several published studies on the nitric oxide system, but many aspects of stroke pathogenesis and stroke treatment remain unclear, there is little evidence about endothelial dysfunction in cerebrovascular pathology. We investigated the role of the nitric oxide system in ischemic stroke pathogenesis in patients with or without metabolic syndrome (MS) and the possibility of treatment of detected disorders. The study enrolled 75 patients with the diagnosis of acute ischemic stroke in the period 2016–2017. The data of ischemic stroke patients were compared to those of 39 absolutely healthy subjects. All patients enrolled in the study were divided into two groups according to the presence or absence of MS, so the group with MS consisted of 36 participants and the control group of 39 patients. It was noted that nitric oxide metabolite values were statistically significant (NO_3 , NO_2) decreased in stroke patients ($p < 0,001$, $p < 0,001$), compared to the group of subjects without stroke, the same phenomenon was also observed for the sum of nitric oxide metabolites ($p < 0,001$) and the NO_3/NO_2 ratio ($p = 0,023$). It was found the NO_2 and NO_3 values ($p = 0,05$, $p = 0,31$), the sum $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ and the NO_3/NO_2 ratio ($p = 0,48$, $p = 0,37$) were not statistically different in the group with MS and without MS. There is a decrease in the level of NO metabolites in the acute phase of stroke, demonstrating endothelial dysfunction, this manifestation being more pronounced in patients with cardiovascular stroke.

Keywords: metabolic syndrome, stroke, nitric oxide metabolites.

Rezumat: Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic reprezintă a doua cauză de mortalitate în Republica Moldova și prima cauză de mortalitate din cadrul bolilor neurologice. În pofida faptului că există mai multe cercetări publicate, dedicate sistemului oxidului de azot (NO), multe aspecte ale patogenezei și tratamentului AVC rămân neelucidate; de asemenea, în literatură sunt puține date despre disfuncția endotelială în patologia cerebrovasculară. Autorii articolului au efectuat o cercetare privind rolul dereglării de sinteză NO în patogeneza AVC ischemic la pacienții cu sau fără sindrom metabolic (SM) și posibilitatea corecției medicamentoase a dereglărilor depistate. În perioada 2016–2017, au fost înrolați în studiu 75 de pacienți cu AVC ischemic în faza acută. Datele pacienților cu AVC ischemic au fost comparate cu cele a 39 de subiecți absolut sănătoși. Toți pacienții înrolați în studiu au fost divizați în două grupe în funcție de prezența sau absența SM, astfel grupul de bază a fost constituit din 36 de persoane, iar grupul de control din 39 de persoane. S-a observat că valorile metaboliților oxidului nitric au fost semnificativ statistic (NO_3 , NO_2) micșorate la pacienții cu AVC ($p < 0,001$, $p < 0,001$), în comparație cu grupul de pacienți fără AVC. Același fenomen s-a observat și în ceea ce privește suma dintre metaboliții oxidului nitric ($p = 0,023$). Comparând cele 2 grupe de studiu, în funcție de prezența /absența SM, am constatat că valorile NO_2 și NO_3 ($p = 0,05$, $p = 0,31$), precum și suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ și raportul NO_3/NO_2 ($p = 0,48$, $p = 0,37$) nu au fost diferite statistic. În faza acută a AVC se observă scăderea nivelului de metaboliți ai NO, fapt ce demonstrează disfuncția endotelială, această manifestare fiind mai pronunțată la pacienții cu AVC de origine cardioembolică.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, accident vascular cerebral, metaboliții oxidului nitric.

INTRODUCERE

AVC ischemic reprezintă a doua cauză de mortalitate în Republica Moldova și prima cauză de mortalitate din cadrul bolilor neurologice. De asemenea, are un impact fizic, psihologic și financiar major asupra pacienților, familiilor, sistemului de sănătate și al societății în întregime [1, p. 10].

În pofida faptului că există mai multe cercetări publicate, dedicate sistemului oxidului de azot, un șir de aspecte ale patogenezei și tratamentului AVC rămân neelucidate, de asemenea, în literatură sunt puține date despre disfuncția endotelială în patologia cerebrovasculară.

Unele cercetări sunt dedicate mecanismelor de lezare a endotelului în condițiile stresului oxidativ și

activarea citokinelor inflamatorii în faza acută a AVC [2, p. 853; 3, p. 3-4]. Endoteliul vascular este un component funcțional activ localizat între fibrele musculare netede ale peretelui vascular și sânge, are o funcție activă metabolic implicată în sinteza a diverși factori ce reglează tonusul vascular, proliferarea, procesul de hemostază, inflamație și răspunsul imun [4, p. 195; 5, p. 1333-1339; 6, p. 236; 7, p. 344-357; 8, p.2].

O verigă importantă a disfuncției endoteliale constituie sinteza unui factor endotelial – oxidul de azot (NO). Funcționarea normală a endoteliului este condiționată de sinteza permanentă a NO din L-arginină prin intermediul NO-sintetazei. În afară de efectul vazodilatator, NO are și funcție angioprotectoare ce inhibă proliferarea mediei vasculare, posedă acțiune antioxidantă și antiinflamatorie, inhibând agregarea trombocitelor și migrarea monocitelor. Deficitul de NO în endoteliul vascular este însoțit de creșterea nivelului de agenți proinflamatori, nivelului inhibitorului activatorului tisular al plasminogenului, tromboze, vasoconstricție, leziune vasculară și remodelare vasculară [4-8].

Pentru sindromul metabolic este caracteristic fenomenul de disfuncție endotelială și un statut proinflamator cronic ce predispune la un proces aterosclerotic accelerat și la creșterea de două ori a riscului pentru un AVC ischemic [9, p. 342-357].

Scopul lucrării: cercetarea rolului dereglării de sinteză NO în patogeneza AVC ischemic la pacienții cu sau fără sindrom metabolic și posibilitatea corecției medicamentoase a dereglărilor depistate.

MATERIALE ȘI METODE

Au fost înrolați în studiu 75 de pacienți, internați în secția Neurologie BCV a IMSP Institutul de Medicină Urgentă cu diagnosticul de AVC ischemic în faza acută în perioada 2016–2017. Diagnosticul a fost stabilit pe baza datelor clinice coroborate cu cele de la tomografie computerizată cerebrală.

Criteriile de includere în studiu:

- AVC ischemic acut;
- Internarea pacientului în primele 24 de ore de la debutul maladiei;
- Acordul informat în formă scrisă a pacientului.

Criteriile de excludere au fost:

- AVC ischemic repetat în ultimele 6 luni;
- AVC hemoragic;
- Alte patologii (ne-vasculare) ale sistemului nervos;
- Pacienții cu patologie somatică în faza decompensată, insuficiență renală sau hepatică, insuficiență cardiacă avansată (gradul IV NYHA), patologii oncologice, patologii inflamatorii, pneumonii sau alte maladii severe;
- Tratatamentul pacientului cu preparate ce conțin nitrați.

Datele pacienților cu AVC ischemic au fost comparate cu cele ale 39 de subiecți absolut sănătoși. Sânge venos s-a colectat a jeun în primele 24 de ore de la internare și în a 7-a zi de la internare. S-a colectat și sânge venos a jeun la 39 de subiecți sănătoși pentru a compara datele obținute de la pacienții cu AVC ischemic cu cele obținute de la pacienți absolut sănătoși din aceeași grupă de vârstă.

Toți pacienții înrolați în studiu au fost divizați în două grupe în funcție de prezența sau absența SM, astfel grupul de bază a fost constituit din 36 de persoane, iar grupul de control din 39 de persoane.

Pentru a defini SM s-a utilizat ultima definiție existentă la nivel mondial, formulată în 2009 de Asociația Americană de Cardiologie (AHA), Federația Internațională de Diabet (IDF) și Institutul Național al Inimii, Plămânului și Sângelui (NHLBI) (tabelul 1) [10, p. 9].

Gradul deficitului neurologic a fost determinat utilizând National Institute Stroke Scale (NIHSS), deficitul neurologic ușor a fost constatat la un scor NIHSS<7, iar deficitul neurologic mediu la scorul NIHSS≥7, pacienții în stare gravă nu au fost înrolați în studiu.

Tabelul 1

Definiția sindromului metabolic conform criteriilor formulate în 2009 de către AHA, IDF și NHLBI

Criteriu	Limite pentru definiție
Creșterea circumferinței abdominale	Limite cu specificitate națională și populațională (europeni ≥94 cm (bărbați), ≥ 80 cm (femei))
Nivelul crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie)	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Nivelul scăzut al HDL-colesterol (sau tratament specific pentru HDL-colesterol scăzut)	<50 mg/dl la femeii (<1,3 mmol/l) <40 mg/dl la bărbați (<1 mmol/l)
HTA (sau tratament antihipertensiv)	TA sistolică ≥130 mmHg și/sau TA diastolică ≥ 85 mmHg
Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie)	≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l)

De asemenea, au fost aplicate 2 tipuri de clasificare a AVC: clasificarea etiopatogenetică TOAST (1993) și clasificarea clinico-imagistică Bamford/Oxford (1991). Metodele paraclinice de examinare au inclus datele de laborator, precum analiza generală a sângelui, examenul biochimic al sângelui și coagulograma. Examenul instrumental a inclus ECG, Doppler–duplex al vaselor extra–intra–craniene și Tomografia computerizată cerebrală.

Nivelul de NO în plasma sanguină s-a determinat în funcție de metaboliții oxidului nitric: nitriții (NO^{3-}) și nitrații (NO^{2-}), deoarece NO se descompune rapid și nu poate fi detectat. Nivelul acestor metaboliți a fost dedus prin utilizarea reactivului Grees prin metoda modificată. Serul sanguin s-a analizat în primele 24 de ore de la internare și, ulterior, la a 7-ea zi de la internare.

Metode statistice: Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a efectuat cu ajutorul programului Microsoft Excel. Pentru evaluarea veridicității diferenței între valorile comparate s-a utilizat testul t-Student. În lucrare se discută datele cu veridicitatea nu mai puțin de 95% ($p < 0,05$). S-a determinat valoarea medie a metaboliților oxidului nitric și deviația standard.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost examinați 75 de pacienți cu AVC ischemic cu vârsta medie $67,46 \pm 8,62$ ani, de sex feminin au fost 43 de persoane, cu vârsta medie $68,88 \pm 8,42$ ani, și de gen masculin 33 de pacienți cu vârsta medie $65,66 \pm 8,65$ ani, nu a existat o diferență semnificativă statistic între vârsta femeilor și a bărbaților ($p = 0,11$). Din lotul general de studiu, doi pacienți au suferit transformare hemoragică a focarului ischemic: o femeie de 75 de ani, care s-a încadrat în criteriile SM și un bărbat de 65 de ani din lotul de control, iar unul a decedat la a 15-ea zi

de spitalizare (femeie de 62 de ani care suferea de diabet zaharat, aflându-se la tratament cu antidiabetice orale). Lotul control a cuprins 39 de pacienți cu AVC ischemic, dar fără SM, cu vârsta medie $68,23 \pm 10,21$ ani (20 de femei cu vârsta medie $70,05 \pm 9,77$ ani și 18 bărbați cu vârsta medie $65,84 \pm 10,37$ ani), iar lotul de bază a cuprins 36 de pacienți cu vârsta medie $66,64 \pm 6,53$ (22 de femei cu vârsta medie $67,4 \pm 6,89$ ani, 14 bărbați cu vârsta medie $65,4 \pm 5,95$ ani), durata medie de spitalizare a fost $9,77 \pm 2,88$ zile.

Pacienții au fost clasați în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993) și Bamford/Oxford (1991). Respectiv, conform clasificării TOAST, 30 (40%) de participanți au fost cu macroangiopatie, dintre care din lotul de bază au făcut parte 16 indivizi, din grupul total de studiu 9 (12%) au fost cu microangiopatie, dintre aceștia 5 au fost din grupul de bază, 15 (20%) au prezentat forma cardioembolică, dintre aceștia 6 au fost din lotul de pacienți cu SM. Origine nedeterminată sau mixtă a AVC ischemic s-a constatat la 21 (28%) de pacienți, dintre care 10 au fost din lotul de bază.

După cum observăm din figura 1, în lotul de bază au predominat originea aterotrombotică a AVC, iar în lotul control originea cardioembolică a AVC ischemic, conform clasificării TOAST (1993). După localizarea focarului ischemic, utilizând clasificarea clinico-imagistică Bamford/Oxford (1991), atât în lotul de bază, cât și în lotul control a predominat afectarea parțială a circulației anterioare. De asemenea, am observat că în lotul control numărul pacienților cu AVC ischemic în teritoriul posterior de vascularizare a fost dublu față de pacienții grupului de bază.

Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991), AVC ischemic cu afectarea parțială a circulației anterioare a fost prezent la 46 (61,3%) de

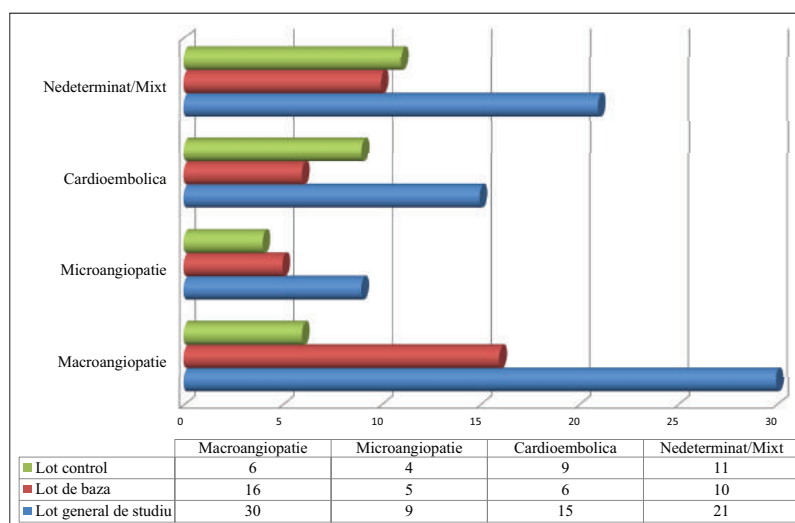


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea TOAST (1993).

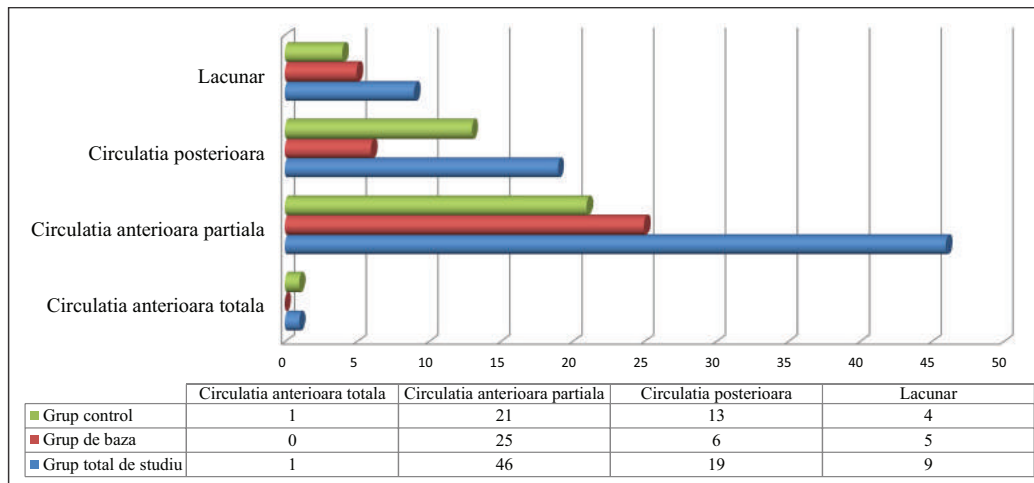


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea Bamford/Oxford (1991).

participanți ai lotului general (25 dintre aceștia făcând parte din grupul cu SM). Afectarea totală a circulației anterioare a fost depistată la un pacient (1,33%), afectarea circulației posterioare la 19 (25,33%) bolnavi (6 persoane au fost cu SM) și AVC lacunar la 9 (12%) pacienți (5 făcând parte din grupul de bază). Valoarea medie a deficitului neurologic, apreciată prin intermediul scorului NIHSS la internare, a fost $5,62 \pm 3,66$, în grupul de bază fiind $6,02 \pm 3,8$, iar în cel de control $5,25 \pm 3,59$ ($p=0,36$); la externare a fost $4,45 \pm 3,46$, în lotul de bază – $4,86 \pm 3,54$, și respectiv grupul de control – $4,07 \pm 3,27$ ($p=0,32$), remarcăm că nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește gradul deficitului neurologic în cele două loturi de studiu (figura 2). Dar comparând nivelul scorului NIHSS la cele două loturi la internare și externare observăm că în grupul de control nivelul deficitului neurologic a fost semnificativ statistic mai mare la internare ($p=0,041$) în comparație cu cel de la externare, pe când în grupul de bază nu s-a remarcat o asemenea diferență ($p=0,17$), ceea ce reconfirmă faptul că pronosticul pacienților cu AVC ischemic și SM este mai nefavorabil la bolnavii cu SM, comparativ cu bolnavii care au suferit un AVC și nu prezintă

clusterul de factori de risc ce constituie SM (figura 3). Dacă este să comparăm deficitul neurologic la grupul general de studiu, la internare și externare, constatăm că în prima zi valorile lui NIHSS sunt semnificativ statistic mai mari ($p=0,044$) la internare decât la externare.

Observăm că valorile metaboliților oxidului nitric au fost semnificativ statistic (NO_3 , NO_2) micșorate la pacienții cu AVC ($p<0,001$, $p<0,001$), în comparație cu grupul de pacienți fără AVC, același fenomen s-a constatat și în ceea ce privește suma dintre metaboliții oxidului nitric ($p<0,001$) și raportul NO_3/NO_2 ($p=0,023$). Gradul de expresie scăzut al NO_2 și NO_3 la pacienții cu AVC a fost raportat și în alte studii [3, p. 4; 4, p. 198; 5, p. 1340; 11, p. 113].

Comparând cele 2 grupe de studiu, în funcție de prezența/absența SM, s-a constatat că valorile NO_2 și NO_3 ($p=0,05$, $p=0,31$), suma NO_2+NO_3 și raportul NO_3/NO_2 ($p=0,48$, $p=0,37$) nu au fost diferite statistic. Deși există numeroase studii care ne vorbesc despre afectarea sistemului NO la pacienții cu SM [9, 12, 15, 16], în cadrul studiului nostru nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic între valorile NO_2 și NO_3 la cele două loturi de studiu, probabil din cauza fap-

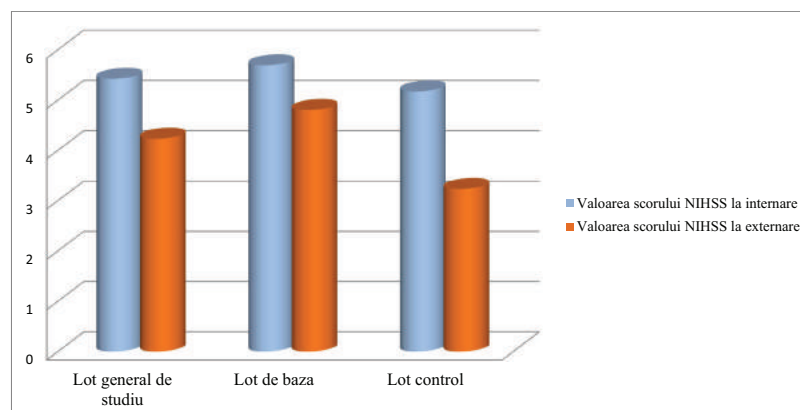


Figura 3. Dinamica scorului NIHSS în primele 7 zile de la debutul evenimentului vascular cerebral.

Tabelul 2

Gradul de expresie al metaboliților oxidului nitric în cele 2 grupe de studiu în prima și a 7-a zi de internare

	Lot total la internare	Lot total la a 7-a zi	p	Lot de bază la internare	La a 7-a zi de la internare	p	Lot control la internare	Lot control la 7-a zi	p	Subiecți sănătoși
NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	82,7±13,57	77,95±13,82	0,03	81,56±14,78	76,77±11,78	0,13	83,76±12,45	79,03±15,55	0,14	110,0±6,9
NO ₂ μM/L	32,95±8,52	31,21±7,55	0,18	33,99±9,26	31,88 ±8,1	0,28	31,98±7,78	30,59±7,9	0,43	43,83±5,16
NO ₃ , μM/L	49,75±9,44	46,74±9,7	0,05	47,56±9,46	44,89 ±8,1	0,2	51,78±9,09	48,44±10,8	0,14	66,18±5,93
NO ₃ /NO ₂ , μM/L	1,64±0,69	1,59±0,53	0,62	1,55±0,8	1,47±0,46	0,62	1,72±0,58	1,69±0,56	0,81	1,53±0,23

tului că în grupul de pacienți fără SM a predominat fibrilația arterială, iar în grupul de bază – afectarea ateromatoasă a arterelor carotide. O cercetare dedicată metaboliților NO și subtipului de AVC ischemic a evidențiat gradul scăzut de expresie al acestor metaboliți în subtipul cardioembolic al AVC [11, p. 114]. Un alt studiu ne-a demonstrat valori scăzute ale NO₂ și NO₃ la pacienții cu afectare ateromatoasă a vaselor carotide [14, p. 23].

Observăm din tabelul 2 că valorile NO₂ și NO₃ nu prezintă o modificare semnificativă la a 7-a zi de la internare, aceasta ne poate demonstra un răspuns slab al endoteliului vascular prin sinteza agentului vasodilatator NO la categoria dată de pacienți, în condițiile tratamentului administrat [3].

Am repartizat grupul general de studiu în două grupe în funcție de deficitul neurologic evaluat cu ajutorul scorului NIHSS, în grupul cu deficit ușor

(<7 scor NIHSS) și cu deficit moderat (≥7 scor NIHSS) (tabelul 3). Valorile medii ale metaboliților oxidului nitric, exprimate în suma dintre nitriți și nitrați (NO₂+NO₃), la întreg lotul de studiu care s-a încadrat în categoria pacienților cu deficit neurologic ușor au fost după cum urmează: 87,0±12,51 μM/L, iar la a 7-a zi 79,78±14,86 μM/L, la cei cu deficit neurologic moderat – 72,99±10,72 μM/L în prima zi de spitalizare și 72,08±11,47 μM/L în a 7-a zi.

Analizând datele obținute, s-a constatat că, în prima zi de la spitalizare, la pacienții cu AVC ischemic și deficit neurologic ușor valorile metaboliților oxidului nitric (NO₂ + NO₃) au diminuat, gradul de expresie al acestora fiind mai mare la debutul bolii (p=0,008), pe când la pacienții cu deficit neurologic moderat gradul de expresie al acestora a diminuat nesemnificativ statistic (p=0,78). Acest fenomen ar putea fi explicat prin epuizarea procesului de producere NO și creșterea

Tabelul 3

Gradul de expresie al metaboliților oxidului nitric în cele 2 grupe de studiu în funcție de gradul deficitului neurologic

La 24 ore de la internare	Lot de bază, deficit neurologic ușor	Lot de bază, deficit neurologic moderat	p	Lot control, deficit neurologic ușor	Lot control, deficit neurologic moderat	p
NO ₂ +NO ₃	87,24±13,49	71,49±11,48	<0,001	86,8±11,9	74,93±9,87	0,0059
NO ₂ , μM/L	36,78±9,59	29,06±6,33	0,006	32,62±8,22	30,13±6,36	0,033
NO ₃ , μM/L	50,46±9,39	42,44±7,4	0,008	54,18±8,69	44,8±6,4	0,0015
NO ₃ /NO ₂	1,57±0,97	1,51±0,32	0,76	1,79±0,63	1,53±0,34	0,012
La a 7-a zi						
NO ₂ +NO ₃	79,63±12,37	68,68±10,58	0,009	79,9±16,8	76,49±11,57	0,048
NO ₂ , μM/L	32,45±7,96	30,16±5,42	0,032	30,65±8,52	30,4±6,14	0,4
NO ₃ , μM/L	47,18±8,53	40,84±19,62	0,01	49,25±11,23	46,09±9,58	0,08
NO ₃ /NO ₂	1,47±0,48	1,36±0,28	0,39	1,73±0,58	1,59±0,52	0,049

Tabelul 4

Gradul de expresie al metaboliților oxidului nitric în cele 2 grupe de studiu în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993)

Valorile NO ₂ +NO ₃ (μM/L) în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993)	Macroangiopatie	Microangiopatie	Cardioembolică	Nedeterminată
Lot general de studiu	82,5±12,65	93,98±15,3	77,5±11,47	81,43±14,07
Lot de bază	83,03±14,05	92,08±21,13	77,5±12,16	75,96±12,13
Lot martor	81,88±11,35	96,36±3,99	78,43±10,82	86,41±14,37

inactivării NO în cazul evoluției nefavorabile a AVC, deoarece în această categorie 16 pacienți pe parcursul cercetării au prezentat agravarea deficitului neurologic. Scăderea nivelului de metaboliți ai NO s-a observat și în alte studii, o scădere mai semnificativă fiind caracteristică pacienților cu deficit neurologic mai grav [3, p. 99]. Un alt studiu evocă o corelare pozitivă între nivelul metaboliților NO determinați în lichidul cefalorahidian și gradul deficitului neurologic, în același studiu nivelul ridicat al metaboliților NO au indicat o agravare a deficitului neurologic [2, p. 852].

Am observat că valorile NO₂+NO₃, NO₂ și NO₃ au fost semnificativ statistic micșorate la pacienții cu deficit neurologic moderat spre deosebire de cei cu deficit neurologic ușor, atât la pacienții din lotul de bază, cât și la pacienții din lotul control.

La pacienții cu AVC ischemic s-a observat scăderea gradului de expresie al metaboliților oxidului nitric (NO₂, NO₃), ceea ce demonstrează participarea mecanismelor endotelio-dependente în patogeniza AVC ischemic. Dereglarea funcției endoteliale, care s-a manifestat prin scăderea nivelului metaboliților oxidului nitric, progresează la pacienții cu AVC ischemic la care deficitul neurologic s-a aprofundat.

Din tabelul 4 observăm că nivelul metaboliților oxidului nitric este mai accentuat la pacienții cu AVC lacunar și cel mai puțin exprimat la pacienții cu AVC de origine cardioembolică. Acest fenomen am putea să-l explicăm presupunând că patogeniza AVC ischemic, posibil, se deosebește de mecanismul celorlalte subtipuri de AVC, mai ales cel aterotrombotic. Posibil, patologia cardiacă concomitentă și dereglările funcționale sistemice în prezența bolii cardiace influențează sinteza NO și este însoțită de disfuncția endotelială.

Aceste tulburări prezente concomitent cu patologia cardiacă ne fac să presupunem că AVC de origine cardioembolică are o evoluție nefavorabilă. Valori cele mai înalte ale metaboliților oxidului nitric s-au înregistrat în subtipul lacunar de AVC, atât conform clasificării TOAST (1993), cât și conform clasificării Bamford (1991, tabelul 5). Spre deosebire de lotul control, nivelul acestora este însă semnificativ statistic mai mic, deci indiferent de dimensiunea zonei de infarct cerebral, mecanismul patobiochimic de dezvoltare al acestui subtip de AVC are loc pe aceeași cale, astfel disfuncția endotelială este mai exprimată în patologia cardiacă și HTA pe fondalul arterosclerozei generalizate.

Tabelul 5

Gradul de expresie al metaboliților oxidului nitric în cele 2 grupe de studiu în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării Bamford/Oxford (1991)

Valorile NO ₂ +NO ₃ (μM/L) în funcție de tipul AVC ischemic la internare	Circulația anterioară parțială	Circulația anterioară totală	Lacunar	Circulația posterioară
Lot general de studiu	79,61±12,45	94,40	92,96±16,03	85,43±13,18
Lot de bază	80,08±13,92	–	92,08±21,13	78,93±10,63
Lot martor	79,07±10,85	94,40	94,43±1,22	88,42±13,51
Valorile NO ₂ +NO ₃ în funcție de tipul AVC ischemic la a șaptea zi	Circulația anterioară parțială	Circulația anterioară totală	Lacunar	Circulația posterioară
Lot general de studiu	75,79±12,13	71,30	89,36±17,04	78,82±14,93
Lot de bază	75,95±11,72	–	82,57±15,9	75,43±8,44
Lot martor	75,61±12,86	71,30	100,76±14,16	80,38±17,22

Rezultatul cercetării metaboliților NO la bolnavii cu AVC cu diferit grad de deficit neurologic a arătat scăderea acestora cu gradul deficitului neurologic. S-a observat un grad mai înalt al disfuncției endoteliale la pacienții cu diabet zaharat și cu SM.

Cercetările din ultimii ani au arătat că NO poate prezenta atât funcție de protecție, cât și de distrucție, în funcție de izoforma NO-sintetazei, tipul celulei producătoare de NO și etapei AVC [4, p. 201; 6, p. 261; 8, p. 2-3]. Există studii pe animale care arată că administrarea exogenă de oxid de azot ar îmbunătăți circulația sanguină cerebrală și ar diminua volumul infarctului cerebral, dar la momentul actual încă nu sunt studii pe oameni. Administrarea exogenă a preparatelor cu oxid de azot sau precursori ai acestuia reprezintă o arie de cercetare importantă pentru viitor [6, p. 238].

CONCLUZIE

În faza acută a AVC se observă scăderea nivelului de metaboliți ai NO, fapt care demonstrează disfuncția endotelială, această manifestare fiind mai pronunțată la pacienții cu AVC de origine cardioembolică. Prin urmare, evoluția heterogenă a diferitor subtipuri de AVC depinde de gravitatea și durata patologiilor concomitente, o evoluție mai dificilă fiind caracteristică pentru subtipul cardioembolic, cea mai ușoară pentru subtipul lacunar și medie pentru cea aterotrombotică și nedeterminată sau mixtă.

Nu s-a evidențiat o diferență semnificativă statistic între valorile metaboliților oxidului nitric la pacienții cu AVC ischemic și SM în comparație cu pacienții fără SM, posibil din cauza faptului că AVC de origine cardioembolică a avut o frecvență de 1,5 ori mai mare în rândul bolnavilor fără SM, iar forma macroangiopatiică – de 2,6 ori mai mare în rândul celor cu SM.

NO, posibil, joacă un rol protector în faza incipientă a AVC, cu dereglarea funcției vasodilatatoare în faza ulterioară, după care prezintă rol neurotoxic, conducând la apoptoză și necroză celulară. Scăderea nivelului de NO în faza acută poate presupune o evoluție nefavorabilă a bolii și un prognostic nefavorabil.

BIBLIOGRAFIE

- Groppa S., Gavriliuc M., Zota E., Crivorucica I., Ciobanu N., Matei A., Leahu P. Protocol clinic național Accidentul vascular cerebral ischemic. 2017, p. 10.
- José Castillo, Ramón Rama, Antoni Dávalos. Nitric Oxide-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000, 31: p. 852-857.

- Mалахов В. А., Завгородняя А. Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. 2007, 2(58): p. 97-100, www.umj.com.ua

- Zhou-qing Chen, Ru-tao Mou, Dong-xia Feng, Zhong Wang, Gang Chen. The role of nitric oxide in stroke, *Med Gas Res*. 2017, 7(3): p. 194-203.

- Nicole A. Terpolilli, Michael A. Moskowitz, Nikolaus Plesnila. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke, *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012, 32(7): p. 1332-1346.

- Garry P.S., Ezra M., Rowland M. J., Westbrook J., Pattinson K.T.S. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment – From bench to bedside. *Experimental Neurology* 263 (2015), p. 235-243.

- Stagliano N. E., Huang P. L. Stroke and Nitric Oxide. In: Loscalzo J., Vita J.A. Nitric Oxide and the Cardiovascular System. *Contemporary Cardiology*. 2000, p. 343-357.

- Denis O'Mahony. Nitric oxide in acute ischaemic stroke: a target for neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67: p. 1-3.

- Fornoni A., Raj L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2005, 7(2): p. 88-95.

- Rakesh M., Viswanathan M. Changing definitions of metabolic syndrome, *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(1): p. 7-12.

- Расулова Х. А. Нарушение обмена оксида азота при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов. *Медицинский Альманах*. 2013, 1(25):111-114.

- Polovina M. M., Potpara T. S. Endothelial Dysfunction in Metabolic and Vascular Disorders. 2015, 126(2): 38-53.

- Танашян М. М., Раскуражев А. А., Шабалина А. А., Лагода О. В., Гнедовская Е. В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015, 3(9): 20-25.

- Рябченко А. Ю., Долгов А. М., Денисов Е. Н., Гуманова Н. Г. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева*. 2014, p. 34-37.

- Gregorio Caimi, Rosalia Lo Presti, Maria Montana, Davide Noto, Baldassare Canino, Maurizio R. Averna, Eugenia Hopps. Lipid Peroxidation, Nitric Oxide Metabolites, and Their Ratio in a Group of Subjects with Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014, <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/824756/>

- Saleh Zahedi Asl, Asghar Ghasemi, Fereidoun Azizi. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2008, 41(16): 1342-1347.